

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-349435

(43)Date of publication of application : 21.12.1999

(51)Int.Cl.

A61K 7/00
A61K 35/78
A61K 35/78

(21)Application number : 10-172216

(71)Applicant : NOEVIR CO LTD

(22)Date of filing : 03.06.1998

(72)Inventor : OCHIAI YASUNOBU

(54) SKIN AGENT USED FOR EXTERNAL USE AND EFFECTIVE FOR PREVENTING AND IMPROVING PIGMENTARY SYMPTOM CAUSED BY ULTRAVIOLET LIGHT

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a skin agent used for external use, capable of specifically inhibiting excessive melamine production caused by UV light and consequently having an effective action for preventing and improving pigmentation caused by the UV light. SOLUTION: This skin agent used for external use and effective for preventing and improving pigmentary symptoms caused by ultraviolet light contains the extract of one or more kinds of plants selected from *Artemisia capillaris* Thunb., *Artemisia scoparia* Waldstein, *Eupatorium fortunei* Turcz., *Achillea millefolium* L., *Achillea sibirica* Ledeb., *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc., *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc. var. *hachidyoense* Ohwi, *Polygonum sachalinense* Fr. Schm., *Thymus vulgaris* L., and *Carthamus tinctorius* L.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 12.03.2002

[Date of sending the examiner's decision of rejection] 05.01.2004

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-349435

(43) 公開日 平成11年(1999)12月21日

(51) Int. Cl. [°]	識別記号	F I	
A 6 1 K 7/00		A 6 1 K 7/00	K
			X
35/78		35/78	E
			Q
	ADA		ADA T
		審査請求 未請求 請求項の数 1	FD (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平10-172216

(22) 出願日 平成10年(1998)6月3日

(71) 出願人 000135324

株式会社ノエビア

兵庫県神戸市中央区港島中町6丁目13番地の1

(72) 発明者 落合 康宣

滋賀県八日市市岡田町字野上112-1 株式会社ノエビア基礎研究所内

(74) 代理人 竹井 増美

(54) 【発明の名称】 紫外線による色素沈着症状の防止、改善に有効な皮膚外用剤

(57) 【要約】

【課題】 紫外線により生じる過剰なメラニン生成を特異的に抑制し、その結果、紫外線により生じる色素沈着に対し、有効な防止、改善作用を有する皮膚外用剤を提供する。

【解決手段】 カワラヨモギ (*Artemisia capillaris* Thunb.)、ハマヨモギ (*Artemisia scoparia* Waldstein), フジバカマ (*Eupatorium fortunei* Turcz.), セイヨウノコギリソウ (*Achillea millefolium* L.), ノコギリソウ (*Achillea sibirica* Ledeb.), イタドリ (*Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc.), ハチジョウイタドリ (*Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc. var. *hachidyoense* Ohwi), オオイタドリ (*Polygonum sachalinense* Fr. Schm.), タチジャコウソウ (*Thymus vulgaris* L.), ペニバナ (*Carthamus tinctorius* L.) より選択した1種又は2種以上の植物の抽出物を含有させる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 カワラヨモギ (*Artemisia capillaris* Thunb.)、ハマヨモギ (*Artemisia scoparia* Waldstein)、フジバカマ (*Eupatorium fortunei* Turcz.)、セイヨウノコギリソウ (*Achillea millefolium* L.)、ノコギリソウ (*Achillea sibirica* Ledeb.)、イタドリ (*Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc.)、ハチジョウイタドリ (*Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc. var. *hachidyoense* Ohwi)、オオイタドリ (*Polygonum sachalinense* Fr. Schm.)、タチジャコウソウ (*Thymus vulgaris* L.)、ベニバナ (*Carthamus tinctorius* L.) より選択した 1 種又は 2 種以上の植物の抽出物を含有して成る、紫外線による色素沈着症状の防止、改善に有効な皮膚外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、紫外線により生じる色素沈着症状に対し、有効な防止、改善作用を有する皮膚外用剤に関する。さらに詳しくは、特定の植物の抽出物を含有して成り、 α -メラノサイト刺激ホルモン (α -MSH) 又はエンドセリン-1 を介して促進されるメラニン生成に対し、特異的に拮抗し得る皮膚外用剤に関する。

【0002】

【従来の技術】従来より、紫外線により生じる皮膚の色素沈着症状の防止、改善を目的として、メラニン生成を触媒するチロシナーゼの活性を阻害するものや、生成したメラニン色素を還元する作用を有するものが提案されてきた。かかる作用を有するものとしては、アスコルビン酸及びその誘導体 (特公昭 60-26088、特開平 8-333260、特開平 9-118613 等)、コウジ酸及びその誘導体 (特開昭 53-3538 等)、イソコウジ酸及びその誘導体 (特公昭 62-59084)、ヒドロキノン誘導体 (特公昭 62-6683)、ヒドロキノン配糖体 (特公平 4-27962 等)、エラグ酸及びその誘導体 (特公平 5-52806 等) などや、植物の抽出物 (特公昭 61-10442、特公平 5-27605、特公平 5-87482 等)、胎盤、肝臓等の動物組織抽出物 (特公昭 62-37011、特公昭 62-59085) などが開示されている。

【0003】また、紫外線による皮膚の炎症や黒化を防止するため、パラアミノ安息香酸系化合物、サリチル酸系化合物、メトキシ桂皮酸系化合物、ベンゾフェノン系化合物といった紫外線吸収剤を含有する皮膚外用剤や化粧品も上市されている。

【0004】しかしながら、上記のチロシナーゼ阻害作用或いはメラニン生成抑制作用を有する物質には、安定性に問題があるため皮膚外用剤への配合に注意を要するものや、作用効果が十分でなかったり、皮膚に対し刺激

性を有していたりするものが存在していた。また、上記したような有機系の紫外線吸収剤についても、皮膚刺激反応や皮膚感作作用、或いは光刺激又は光感作反応を引き起こすことがあり、安全性上問題があった。

【0005】一方皮膚のメラニン色素は、日常曝露する紫外線による悪影響から皮膚を保護する働きを有するため、通常のメラニン生成に対しては抑制作用を示さず、過度の紫外線照射を受けた際に亢進するメラニン生成に対し、特異的な抑制作用を発揮することが好ましい。しかし、かかる紫外線照射により生じる過剰なメラニン生成を特異的に抑制し得る皮膚外用剤は、これまで得られていない。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】そこで本発明においては、紫外線により生じる過剰なメラニン生成を特異的に抑制し、その結果、紫外線により生じる色素沈着症状に対し、有効な防止、改善作用を有する皮膚外用剤を提供することを目的とした。

【0007】

【課題を解決するための手段】上記の課題を解決するため、紫外線に曝露されたケラチノサイトより分泌されるメラノサイト活性化因子である α -MSH、或いはエンドセリン-1 に対する阻害作用を指標として検討を行った。その結果、カワラヨモギ (*Artemisia capillaris* Thunb.)、ハマヨモギ (*Artemisia scoparia* Waldstein)、フジバカマ (*Eupatorium fortunei* Turcz.)、セイヨウノコギリソウ (*Achillea millefolium* L.)、ノコギリソウ (*Achillea sibirica* Ledeb.)、イタドリ (*Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc.)、ハチジョウイタドリ (*Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc. var. *hachidyoense* Ohwi)、オオイタドリ (*Polygonum sachalinense* Fr. Schm.)、タチジャコウソウ (*Thymus vulgaris* L.)、ベニバナ (*Carthamus tinctorius* L.) より選択した 1 種又は 2 種以上の植物の抽出物が、 α -MSH 又はエンドセリン-1 により活性化されるチロシナーゼに対し、特異的な阻害効果を有することを見だし、これらを皮膚外用剤に含有させることにより、本発明を完成するに至った。

【0008】なお、カワラヨモギ、フジバカマ、セイヨウノコギリソウ及びイタドリについてはチロシナーゼ合成阻害作用を有すること (特開平 8-104646) が、イタドリ、ハチジョウイタドリ、オオイタドリ、タチジャコウソウ、ベニバナについてはチロシナーゼ活性阻害作用を有すること (特開平 5-294819、特開平 6-199647、特公平 4-63850) が、それぞれ開示されている。しかしながら、これらの抽出物に α -MSH 又はエンドセリン-1 に対する阻害作用が存在し、その作用を介して、紫外線により過剰に活性化されたチロシナーゼを抑制することについてはこれまで報告されておらず、まして、紫外線による過度の色素沈着の

防止、改善に応用した例は存在しない。

【0009】

【発明の実施の形態】本発明において抽出に供するカワラヨモギ (*Artemisia capillaris* Thunb.) は、東アジア各地の川岸、海岸に野生する多年草で、生薬インテンコウの基原植物であり、ハマヨモギ (*Artemisia scoparia* Waldstein) はその近縁植物である。フジバカマ (*Eupatorium fortunei* Turcz.) は中国渡来の多年生草本で、日本西部の川辺に自生する。セイヨウノコギリソウ (*Achillea millefolium* L.) は、北米、ヨーロッパに野生する多年草で、ノコギリソウ (*Achillea sibirica* Ledeb.) はその近縁植物である。イタドリ (*Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc.) は山野に自生する多年草で、生薬コジョウコンの基原植物であり、ハチジョウイタドリ (*Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc. var. *hachidyoense* Ohwi) 及びオオイタドリ (*Polygonum sachalinense* Fr. Schm.) は、その近縁植物である。タチジャコウソウ (*Thymus vulgaris* L.) はヨーロッパ温暖地原産の常緑小低木で、スペイン、フランス、ドイツ、地中海沿岸で自生又は栽培される。ベニバナ (*Carthamus tinctorius* L.) は各国で栽培される一年草又は多年草で、生薬コウカの基原植物である。

【0010】上記植物は生のまま抽出操作に供しても良いが、抽出効率を考えると、細切、乾燥、粉碎等の処理を行った後抽出を行うことが好ましい。抽出は、抽出溶媒に浸漬して行う。抽出効率を上げるため攪拌を行ったり、抽出溶媒中でホモジナイズすることもできる。抽出温度としては5℃程度から抽出溶媒の沸点以下の温度とするのが適切である。抽出時間は、4時間～10日間程度である。

【0011】抽出溶媒としては、水その他、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等の低級アルコール、1,3-ブチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、グリセリン等の多価アルコール、エチルエーテル、プロピルエーテル等のエーテル類、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類、アセトン、エチルメチルケトン等のケトン類などの極性有機溶媒を用いることができ、これらより1種又は2種以上を選択して用いる。また、生理食塩水、リン酸緩衝液、リン酸緩衝生理食塩水等を用いても良い。これらの溶媒のうち、エタノール又はエタノール-水混合溶媒を用いるのが特に好ましい。

【ローション基剤】

- (1) エタノール
- (2) ヒドロキシエチルセルロース
- (3) パラオキシ安息香酸メチル
- (4) 精製水

製法：(1)～(3)を順次(4)に添加し、均一に混合、溶解する。

【0018】上記の実施例1～実施例6のローション剤

【0012】上記カワラヨモギ等の植物抽出物は、そのまま皮膚外用剤基剤に添加できるが、濃縮、乾固したものを水や極性溶媒に再度溶解したり、或いはチロシナーゼ阻害作用を損なわない範囲で脱色、脱臭、脱塩等の精製処理を行った後に添加しても良い。また保存のためには、精製処理の後凍結乾燥し、用時に溶媒に溶解させて用いることが好ましい。皮膚外用剤への配合量は、上記植物を細切し、十分浸漬し得る量の溶媒にて静置して得た抽出物の状態で、0.001～10.0重量%程度とするのが適当である。

【0013】さらに本発明に係る皮膚外用剤には、活性酸素消去剤、抗炎症剤、美白剤、皮膚細胞賦活剤等の生理活性成分の他、油類、界面活性剤、保湿剤、紫外線吸収剤、顔料、香料、防腐剤等、一般的な医薬品及び化粧品用原料をも含有させることができる。

【0014】なお本発明に係る皮膚外用剤は、ローション剤、乳剤、ゲル剤、クリーム剤、軟膏等の剤型で提供することができ、さらに化粧水、乳液、クリーム、パック等の皮膚化粧料、メイクアップベースローション、メイクアップベースクリーム、乳液状又はクリーム状或いは軟膏型のファンデーション、アイカラー、チークカラーといったメイクアップ化粧料、ハンドクリーム、レッククリーム、ボディローション等の身体用化粧料などとしても提供することができる。

【0015】

【実施例】さらに本発明の特徴について、実施例により詳細に説明する。

【0016】【実施例1～実施例6】色素沈着防止用ローション剤

表1に示す各植物500gを細切し、50容量%エタノール4.5リットルに浸漬して20℃にて5日間静置し、ろ過して植物片を除去した後のろ液を表1に示す濃度となるように、下記のローション基剤に添加し、均一に溶解した。

【表1】

実施例	植 物	濃度 ((w/v)%)
1	カワラヨモギ全草	0.05
2	フジバカマ全草	0.025
3	セイヨウノコギリソウ全草	0.10
4	イタドリ根	0.05
5	タチジャコウソウ全草	0.05
6	ベニバナ花、葉	0.05

【0017】

- 10.0 (w/v)%
- 1.0
- 0.1

全量を100 (w/v)%とする量

について、 α -MSH又はエンドセリン-1存在下におけるチロシナーゼ活性に対する阻害作用を評価した。前記評価は、正常ヒトメラノサイトを 3×10^4 個/ウェル

となるように96穴マイクロプレートに播種し、1(w/v)%牛胎仔血清を添加した154S培地にて37℃で24時間培養し、次いで培地を1(w/v)%牛胎仔血清、試料(実施例1～実施例6、各10μl)及び10nMのα-MSH又はエンドセリン-Iを添加した154S培地に交換し、37℃でα-MSH添加の場合は48時間、エンドセリン-I添加の場合は24時間さらに培養した後、チロシナーゼ活性を測定して行った。

【0019】なおチロシナーゼ活性は、メラノサイトを1(w/v)%のTriton-X100を含有するリン酸緩*

* 衝液(100mM、pH6.8)にて溶解した後、0.025(w/v)%のL-3,4-ジヒドロキシフェニルアラニンを含むリン酸緩衝液(50mM、pH6.8)50μlを添加し、37℃で3時間反応させた後、405nmにおける吸光度をマイクロプレートリーダーを用いて測定し、生成したメラニン量を算出して、Lowry法により定量したタンパク質量とから、(1)式により求めた。

$$\text{チロシナーゼ活性 (T)} = \frac{\text{メラニン含量} (\mu\text{g}/\mu\text{l})}{\text{タンパク質含量} (\mu\text{g}/\mu\text{l})} \quad \dots (1)$$

【0020】チロシナーゼ活性の阻害作用は、(2)式を用いて算出したチロシナーゼ活性阻害率(%)により表した。また各実施例について、α-MSH及びエンドセリン-Iの非存在下においても同様にチロシナーゼ活性※

※阻害作用を評価した。この際のチロシナーゼ活性阻害率は(3)式により求めた。これらの結果は表2にまとめて示した。

$$\text{チロシナーゼ活性阻害率 (\%)} = \left(1 - \frac{T_s - T_c}{T_m (T_c) - T_c}\right) \times 100 \quad \dots (2)$$

(式中、 T_s はα-MSH又はエンドセリン-Iと試料のそれぞれを添加した場合のチロシナーゼ活性、 T_m はα-MSHのみ添加した場合のチロシナーゼ活性、 T_c はエンドセリン-Iのみ添加した場合のチロシナーゼ活性、 T_c ★

20★はL-3,4-ジヒドロキシフェニルアラニンを添加しない対照のときのチロシナーゼ活性を示す。)

【数3】

$$\text{チロシナーゼ活性阻害率 (\%)} = \left(1 - \frac{T_s - T_c}{T - T_c}\right) \times 100 \quad \dots (3)$$

(式中、 T_s は各試料を添加した場合のチロシナーゼ活性、 T は試料を添加しない場合のチロシナーゼ活性、 T はL-3,4-ジヒドロキシフェニルアラニンを添加しない☆

☆対照のときのチロシナーゼ活性を示す。)

【0021】

【表2】

実施例	チロシナーゼ活性阻害率 (%)			
	α-MSH(-)	α-MSH(+)	Endothelin-I(-)	Endothelin-I(+)
1	-*	29	-	-
2	-	-	-	103
3	-	-	-	12
4	-	-	-	58
5	-	-	-	13
6	-	-	-	71

*; 有意なチロシナーゼ活性の阻害が認められなかったことを示す

表2より明らかなように、本発明に係る実施例1～実施例6のローション剤は、α-MSH、エンドセリン-I非存在下ではメラノサイトのチロシナーゼ活性に影響を与えないが、α-MSHにより活性化されるチロシナーゼに対しては実施例1が、エンドセリン-Iにより活性化されるチロシナーゼに対しては実施例2～実施例6が、そ◆

◆それぞれ最終濃度にして25μg/ml～100μg/mlという低濃度で高い阻害活性を示していた。

【0022】続いて本発明に係る他の実施例の処方を示す。

【0023】

【実施例7】 色素沈着防止用乳液

(1) オレイン酸オレイル	5.0 (重量%)
(2) ジメチルポリシロキサン	3.0
(3) ワセリン	0.5
(4) セタノール	1.0
(5) ソルビタンセスキオレイン酸エステル	0.8
(6) ポリオキシエチレン(20E.O.)オレイルエーテル	1.2
(7) 酢酸トコフェロール	0.2

(8)ジブロピレングリコール	6. 0
(9)ヒドロキシエチルセルロース	0. 3
(10)パラオキシ安息香酸メチル	0. 1
(11)精製水	73. 8
(12)エタノール	3. 0
(13)カワラヨモギ抽出物 0. 25 (w/v) %含有 10容量%エタノール水溶液	5. 0
(14)香料	0. 1

製法：(1)～(7)の油相成分を混合、加熱溶解して、70℃として(12)～(14)を添加、混合する。なおカワラヨモギ抽出物とする。一方(8)～(11)の水相成分を混合、加熱溶解して、70℃とする。この水相に前記油相を添加し、ホモジナイザーにより乳化する。次いで冷却し、40℃に*

【実施例 8】 色素沈着防止用クリーム（水中油型）

(1)スクワラン	10. 0 (重量%)
(2)ワセリン	5. 0
(3)ステアリルアルコール	3. 0
(4)ステアリン酸	3. 0
(5)グリセリルモノステアリン酸エステル	3. 0
(6)ポリアクリル酸エチル	1. 0
(7)1,3-ブチレングリコール	7. 0
(8)パラオキシ安息香酸メチル	0. 1
(9)トリエタノールアミン	1. 0
(10)精製水	64. 8
(11)フジバカマ抽出物 0. 125 (w/v) %含有 10容量%エタノール水溶液	2. 0
(12)香料	0. 1

製法：(1)～(6)の油相成分を混合、加熱溶解して、70℃として(11)、(12)を添加、混合する。なおフジバカマ抽出物とする。一方(7)～(10)の水相成分を混合、加熱溶解して、70℃とする。この水相に前記油相を添加し、ホモジナイザーにより乳化する。次いで冷却し、40℃に※30

【実施例 9】 色素沈着防止用クリーム（油中水型）

(1)スクワラン	45. 0 (重量%)
(2)グリセリルジイソステアリン酸エステル	3. 0
(3)有機変性モンモリロナイト	1. 5
(4)1,3-ブチレングリコール	5. 0
(5)カワラヨモギ抽出物 0. 25 (w/v) %含有 10容量%エタノール水溶液	2. 5
(6)イタドリ抽出物 0. 25 (w/v) %含有 10容量%エタノール水溶液	2. 5
(7)パラオキシ安息香酸メチル	0. 1
(8)精製水	40. 3
(9)香料	0. 1

製法：(1)～(3)の油相成分を混合、加熱溶解して、70℃とする。一方(4)～(8)の水相成分を混合、加熱溶解して、70℃とする。この水相を前記油相に添加し、ホモジナイザーにより乳化する。次いで冷却し、40℃にて★

【実施例 10】 色素沈着防止用ゲル剤

(1)ジブロピレングリコール	10. 0 (重量%)
(2)カルボキシビニルポリマー	0. 5
(3)水酸化カリウム	0. 1

- (4) パラオキシ安息香酸メチル 0.1
 (5) セイヨウノコギリソウ抽出物 0.5 (w/v) % 含有 2.0
 10 容量% エタノール水溶液
 (6) タチジャコウソウ抽出物 0.25 (w/v) % 含有 2.0
 10 容量% エタノール水溶液
 (7) 香料 0.1
 (8) 精製水 85.2

製法：(8)に(2)を均一に溶解した後、(1)に(4)を溶解し *ウソウ抽出物としては、実施例3及び実施例5の調製にて(5)～(7)とともに添加し、次いで(3)を加えて増粘さ 用いた各抽出物を用いた。
 せる。なおセイヨウノコギリソウ抽出物及びタチジャコ*10 【0027】

【実施例11】 色素沈着防止用ファンデーション

- (1) ステアリン酸 2.0 (重量%)
 (2) スクワラン 5.0
 (3) ミリスチン酸オクチルドデシル 5.0
 (4) セタノール 1.0
 (5) ポリグリセリルモノイソパルミチン酸エステル 9.0
 (6) 1,3-ブチレングリコール 6.0
 (7) 水酸化カリウム 0.1
 (8) パラオキシ安息香酸メチル 0.1
 (9) 精製水 51.1
 (10) 酸化チタン 9.0
 (11) タルク 7.4
 (12) ベンガラ 0.5
 (13) 黄酸化鉄 1.1
 (14) 黒酸化鉄 0.1
 (15) ベニバナ抽出物 0.25 (w/v) % 含有 2.5
 10 容量% エタノール水溶液
 (16) 香料 0.1

製法：(1)～(5)の油相成分を混合、加熱溶解して、70℃とする。一方(6)～(9)の水相成分を混合、加熱溶解し、これに(10)～(14)の顔料成分を添加して均一分散した後、70℃とする。この水相に前記油相を添加し、ホモジナイザーにより乳化する。次いで冷却し、40℃にて(15)、(16)を添加、混合する。なおベニバナ抽出物としては、実施例6の調製に用いた抽出物を用いた。

【0028】上記の実施例7～実施例11について、使用試験を行った。パネラーとして、日常戸外で作業する20才代～50才代の女性を1群20名として用い、各※

※群に本発明の実施例及び次に示す比較例1～比較例5をそれぞれブラインドにて使用させた。各試料は1日2回塗布させ、2週間継続して使用させた。なお使用試験は5月下旬に行った。

【0029】比較例としては、実施例7～実施例11において各植物の抽出物を、表3に示す紫外線吸収剤に代替して調製したものをを用いた。なお各比較例の調製に際し、表3に示した紫外線吸収剤は油相成分に添加した。

【表3】

比較例	比較対象実施例	代替した紫外線吸収剤	濃度(重量%)
1	7	パラメトキシ桂皮酸オクチル	5.0
2	8	オキシベンゾン	2.0
3	9	パラメトキシ桂皮酸オクチル オキシベンゾン	2.5 2.5
4	10	パラメトキシ桂皮酸オクチル 4-tert-ブチル-4'-メトキシ ジベンゾイルメタン	2.0 2.0
5	11	4-tert-ブチル-4'-メトキシ ジベンゾイルメタン	2.5

【0030】使用試験終了後、各パネラーの皮膚に見られる日焼けを含む色素沈着の状態を試験開始前の状態と比較観察し、表4に示す判定基準に従って評価して点数化して、20名の平均値を求めた。また使用試験期間中

に、痛み、痒み、ヒリヒリ感、チクチク感、温感等の異常な皮膚刺激感や、発赤、発疹、浮腫等の皮膚異常症状が生じたかどうかについて聞き取り調査し、表5に示す基準に従って点数化し、各パネラーごとに累計を算出し

てその平均値を求めた。結果は表6にまとめて示した。

【表4】

皮膚の色素沈着の状態	評価点
色素沈着の増悪をほとんど認めない	0
色素沈着の増悪をわずかに認める	1
軽度の色素沈着増悪を認める	2
中程度の色素沈着増悪を認める	3
重度の色素沈着増悪を認める	4

【表5】

状 況	評価点
皮膚 感じない	0
皮膚 微妙に感じる	1
刺激 少し感じる	2
刺激 明確に感じる	3
刺激 強く感じる	4
皮膚 症状を認めない	0
皮膚 わずかに症状を認める	1
症状 軽度の症状を認める	2
症状 中程度の症状を認める	3
症状 重度の症状を認める	4

【0031】

【表6】

試 料	皮膚色素沈着症状	皮膚異常症状
実施例7	1.60	1.20
実施例8	0.15	1.25
実施例9	0.20	1.40
実施例10	1.85	1.45
実施例11	1.10	1.45
比較例1	2.70	3.65
比較例2	2.05	3.30
比較例3	2.30	3.80
比較例4	2.40	3.55
比較例5	2.25	3.15

表6より明らかなように、本発明の実施例7～実施例11使用群では、それぞれ対応する比較例使用群に比べて有意な色素沈着の増悪防止効果が認められていた。すなわち、中波長紫外線（UVB）吸収剤又は長波長紫外線（UVA）吸収剤、或いはこれらの双方を含有する比較例1～比較例5の各使用群においては、軽度～中程度の色素沈着の増悪を認めたが、各実施例使用群では色素沈着の増悪は軽度以下であり、実施例8及び実施例9の各使用群では、色素沈着の増悪はほとんど認められていなかった。また、本発明の各実施例については、使用期間中皮膚刺激感や皮膚の異常症状の発生はわずかに見られただけであったが、比較例使用群では、いずれにおいても若干の皮膚刺激感又は皮膚の異常症状の発生を認めていた。

【0032】以上の通り、本発明に係る実施例7～実施例11については、紫外線による皮膚色素沈着症状の増悪に対する防御効果が認められ、さらに皮膚刺激性や皮膚への悪影響はほとんど見られなかった。

【0033】なお、本発明の実施例1～実施例11については、25℃で6カ月間保存した後も、状態の変化は全く認められなかった。

【0034】

【発明の効果】以上詳述したように、本発明により、紫外線により生じる過剰なメラニン生成を特異的に抑制し、その結果、紫外線により生じる色素沈着症状に対し、有効な防止、改善作用を有し、さらに安全性及び安定性に優れる皮膚外用剤を得ることができた。